

Title	Mathematical methods in the study of genetic and epidemiological characteristics of infectious diseases
Author(s)	Udayanga, Chandimal de Silva
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59465">https://hdl.handle.net/11094/59465</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">こちら</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	ウダヤンガ チャンディマール デ シルワ Udayanga Chandimal de Silva
博士の専攻分野の名称	博 士（理学）
学 位 記 番 号	第 2 5 2 2 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Mathematical methods in the study of genetic and epidemiological characteristics of infectious diseases (数理手法による感染症の遺伝的及び疫学解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 安 永 照 雄 (副査) 教 授 中 村 春 木 教 授 岡 田 雅 人

### 論 文 内 容 の 要 旨

This thesis is composed of three infectious disease related studies that are aided by simple mathematical concepts in formulating theory and computing results.

First, we analyze 25 env gp160 sequences from patients in three geographically distinct districts in Thailand, ie. Lampang in the north, Trang in the south and Rayong in the east. One of these is a CRF01\_AE - subtype B recombinant while all other 24 sequences are purely CRF01\_AE. Very little inter-population diversity was observed between the sequences from the three different geographical regions and from those previously reported by our lab from central Thailand. We further devised a test for the possible existence of G→A hypermutated strains and argue that low levels of APOBEC3 induced hypermutation may occur in a considerable proportion of patients, partly responsible for the generation of diverse quasispecies and sometimes rendering the virus defective.

Next, we present the findings of a transmission dynamics analysis of the initial phase of transmission of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus pandemic in Thailand in mid 2009. As the S-OIV pandemic unfolded globally, it was vital to monitor closely for signals of change in its patterns of transmission. We estimated the basic reproduction ratio for S-OIV in Thailand using preliminary disease prevalence data and proposed a method to keep track of the actual case count notwithstanding the exponential growth rate and the delay in reporting.

Finally, we present a new approach to identify influenza virus reassortants from very large data sets of whole genome nucleotide sequences. Genetic reassortment plays a vital role in the evolution of the influenza virus and has historically been linked with the emergence of pandemic strains. Reassortment is believed to occur when a single host (typically swine) is simultaneously infected with multiple influenza strains. The novel gene combinations of the reassorted viral strains tend to easily evade the immune system in other host species, leading to new pandemics. Hence it is vital to continuously monitor the genetic content of circulating influenza strains and keep an eye out for new reassortants. We present our algorithm based on the analysis of “common

neighbourhoods” across all segment phylogenies and report the results of the first ever comprehensive search for reassortants of all published influenza A genomic data. Many of the reassortants we found are reported here for the first time while our method provides a more detailed picture of some of the previously reported reassortants. This tool may help in automating the task of routinely searching for reassortants among newly sequenced strains.

These examples demonstrate how mathematical methods may be successfully used to enhance the analytic power and aid concept formation in a broad range of infectious disease related biological applications.

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、感染症の原因ウイルスを対象とした数理手法を用いた三つの研究より構成されている。はじめの2つの研究は申請者が微生物病研究所のタイ研究拠点に在任中に行った研究である。1) タイ王国で現在流行しているヒト免疫不全ウイルス1型の遺伝子解析を行い、四つの地域に住む患者から取得したウイルスの集団の間で遺伝子多様度が極めて小さく、タイ国内の広い範囲で主に同じ種類のウイルスが流行している事を明らかにした。2) タイ王国における2009年新型インフルエンザパンデミックの初期感染データを用いて数理疫学解析を行った。ウイルスの感染力を示す指標である基本再生産数が約2であり、この値は季節性インフルエンザより大きく感染力が強いウイルスであることが示唆された。また感染者は20歳以下に集中しているものの年代別致死率を計算したところ51歳以上の患者の致死率は平均の十倍以上となっていることを報告した。3) A型インフルエンザウイルスの全ゲノム配列の網羅的な解析により、遺伝子再集合を起こしたウイルスを検出する方法を開発した。遺伝子再集合は、A型インフルエンザウイルスの進化の過程で重要な役割を果たし、歴史的にパンデミックの発生と深く関わっていることが指摘されている。宿主に複数のウイルスが同時に感染した時に遺伝子再集合が起こり得るのだが、豚の中で鳥由来ウイルスとヒト由来ウイルスが再集合を起こしたウイルスは鳥ウイルス由来の強毒性とヒトとの親和性を併せ持ちパンデミックの要因となると考えられている。申請者は8本のセグメントから成るA型インフルエンザウイルスゲノムのセグメント毎の系統樹の「近傍」を比較することにより再集合を起こしたウイルスを検出する方法を開発した。これを用いてデータベースに登録されている全てのA型インフルエンザウイルスゲノム配列を調べ、既に知られているもの以外に35以上のウイルスについて遺伝子再集合を起こした可能性を示唆する結果を得た。この方法は新しく決定したゲノム配列の再集合の可能性を検討する事にも用いることができ、当該ウイルスがパンデミックの原因となり得るか否かの判定に利用可能である。本研究により従来困難であった網羅的な遺伝子再集合の解析が可能となり、インフルエンザウイルスの進化やパンデミックの研究に大きく貢献するものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値あるものと認める。